



TITLE:

近交系マウスにおける乳腺腫瘍と性ホルモンに関する実験的研究

AUTHOR(S):

横山, 敏

CITATION:

横山, 敏. 近交系マウスにおける乳腺腫瘍と性ホルモンに関する実験的研究. 日本外科宝函 1959, 28(8): 3215-3242

ISSUE DATE:

1959-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206994>

RIGHT:

近交系マウスにおける乳腺腫瘍と 性ホルモンに関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：青柳安誠教授）

横 山 敏

〔原稿受付 昭和34年8月10日〕

EXPERIMENTAL STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE NEOPLASTIC DISEASE OF THE BREAST AND THE SEXUAL HORMONES IN INBRED MICE

by

SATOSHI YOKOYAMA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

The relationship between the neoplastic diseases of the breast and the sexual hormones in inbred strains mice was investigated with the use of low-mammary cancer strains mice of H and dd-strains.

The effect of rapid breeding and abnormal suckling on the development of the mammary gland of mice and the histogenesis of tumor, as well as the effect of the administration of estrogen and androgen in their apparent menopause, were also examined, as a result of which the following was clarified:

1. The physiological and pathological changes in mice were observed by dint of the whole mount preparation of their mammary gland, and changes similar to mastopathy in human were noted. These changes were seen to occur in the regions of epithelial cells around the fine milk duct (milk duct more peripheral than the middle duct and small duct), where progression and regression is repeated at normal pregnancy, parturition and lactation.

2. Rapid breeding and abnormal suckling are liable to cause a series of changes such as regression-delay, mastopathy-like changes and mammary cancer. These, however, are not necessarily gradual, and, from this, it is suspected that certain other mechanism is responsible for the onset of cancer. A chain of relationship noted between the regression-delay and mastopathy-like changes, is considered to be reversible.

3. Rapid breeding raises the rate of the onset of mammary tumor. With H-strain mice, no difference due to the form of lactation in the rate of the onset of mammary tumor was observed. With dd-strain mice, the interrupted lactation group showed a high rate of the onset of mastopathy-like changes.

4. The sterilization group, seldom-parturition group and virgin group showed little onset of tumor, while no particular difference was noted among each of these three groups.

5. The mammary gland of mice in menopause shows tuberous growths and encysted expansion in the milk duct under the influence of estrogen, while, as the activity of estrogen terminates, practically all of these growths and expansion will disappear. With the interrupted lactation group and non-lactation group, however, mastopathy-like changes and mammary cancer were present in high rate.

6. Many of the milk ducts of mice in menopause indicate an atrophied pictures under the influence of androgen.

7. The mammary gland of mice administered at random with estrogen and androgen, shows mastopathy-like changes in a considerably high rate.

While these experimental results indicate a relationship between rapid breeding and abnormal suckling, on one hand, and the onset of tumor in the milk ducts of low-mammary cancer strain mice on the other, it would seem that a change in the absolute quantity of estrogen accompanying pregnancy, a drastic fluctuation in the amount of hormones and the size of stimulation have nothing to do with the onset of such disease, which rather will be caused through a repeated lack of balance in the amount of hormones in the body. In the light of difference seen with H-strains and dd-strains, it is known that there is a difference in the sensitivity of the epithelial cell of the milk ducts according to different strains of mice.

In view of the relation of the activity of hormones with the onset of tumor in mice in menopause, it is known that those mice with the experience of rapid breeding and abnormal suckling are more sensitive to the fluctuations in the amount of hormones.

緒 言

I 実験動物および実験方法

II 健康雌性マウス乳腺の生理的变化 (発育および退縮機転)

III マウス乳腺腫瘍の病理

IV 授乳異常と乳腺

V 性ホルモンの授与と乳腺

VI 総括および結論

参考文献

緒 言

乳腺腫瘍と性腺との関係については Schinzinger (1889) の最初の示唆により Beatson (1896) や Lathrop and Loeb (1916) による卵巣と乳癌との関係についての研究にはじまり、性ホルモンである Estro-ne の連続注射がマウスの遺伝的素因と結びついて乳癌を発生させることに成功した Lacassagne (1932) の研究の他数知れぬ報告がある。

わが国においても授乳形式をかえることによつてドイツマウスにマストバチー様変化および乳癌を発生させることに成功した木暮 (1942) の実験や統計上、授乳

異常や妊娠異常と乳癌およびマストバチーとの関係が注目され、これらが体内ホルモン代謝の研究結果と相俟つて乳腺腫瘍と性ホルモンとの関係についての研究が一段と進んだ。

乳腺腫瘍と性ホルモンとの関連についての実験は元来大部分がマウスについておこなわれ、その腫瘍発生には、遺伝因子、ホルモン刺激および乳汁因子のいわゆる三大要因のほか、種々のホルモン環境や授乳異常、食物、湿度、光線等の影響があり、しかもマウスの系統によつて腫瘍発生率もホルモンに対する反応も差があり、こゝに近交系マウスによる研究の必要性があるわけである。

このような観点からわれわれは近交系マウスを使用して、授乳異常やホルモン投与による乳腺の形態的变化や乳腺腫瘍とくにマストパチー様変化および乳癌への変化について動物実験を行った。

1. 実験動物および実験方法

A 実験動物

実験にはH系および dd 系雌性マウス (*Mus musculus*) を使用した。H系マウスは国立遺伝学研究所産近交系から分離、京都マウス遺伝学研究所(所長: 星野安谷学士)においてさらに20代以上近親交配をくり返した inbred strain と考えてよい系統で乳癌自然発生率は1%以下の系統である。dd 系は京都大学純系動物センターから供せられた。動物は生後1ヵ月より同一条件下で飼育し、飼料にはオリエンタル製固型飼料(繁殖用)、水および季節の野菜を用いた。

B 実験方法

H系マウスを次の3つの実験群に分けた。

- 1 授乳群(授乳中絶群, 不授乳群, 正常授乳群および寡産群)
- 2 処女群(対照群)
- 3 ホルモン投与群(Estrogen群, Androgen群, および Estrogen, Androgen 群)

dd 系マウスの2つの実験群に時けた。

- 1 授乳群(授乳中絶群および正常授乳群)
- 2 処女群(対照群)

H系マウス授乳群は生後2ヵ月より雌5,6匹に対し雄1匹の割合で飼育し妊娠すれば、分娩室に隔離し分娩後あるいは授乳後再び妊娠をくり返させた。授乳にあたって仔の数はおおむね8匹になるようにして各乳腺に与える影響を均等にした。

授乳群, 第1群授乳中絶群(interrupted suckling group)は毎回分娩後、5日間授乳させた後に突然仔を離し授乳を中絶させたグループである。第2群不授乳群(non-suckling group)は毎回分娩後、少なくとも12時間以内に離乳して授乳させなかつた。第3群正常授乳群(normal suckling group)は毎回分娩後、30日間仔を同棲させて充分授乳させた。第4群寡産群は不妊および1回流産後妊娠しないグループである。

処女群は幼仔時代から雄と隔離して飼育した雌群で、おおむね5匹づきの集団とした。

ホルモン投与群は生後8ヵ月~14ヵ月まで前述の授乳形式で飼育し、マウスの妊娠、分娩能力のみに衰える更年期と考えられる時期から次の方法で Estrogen

および Androgen を長期間投与した。

第1群 Estrogen 群は Estradiol dipropionate (Ovahormon depot) 0.25mg を2週間毎に8回臀部内に注射を反復した。第2群 Androgen 群は Testosterone enantate (Enarmon depot) 1.0mg を2週間毎に8回注射した。第3群 Estrogen-Androgen 群は前記 Estrogen および Androgen を大体2週間毎(10日~20日毎)に交互あるいは不規則 at random に注射した。

以上の実験を行つたマウスの生存期間は145日より621日までであった。

dd 系マウスも同様授乳中絶群, 正常授乳群および処女群に分けた。その生存期間は119日より365日までであった。

C 標本作製

マウス乳腺は胸部3対、鼠径部2対の5対あり、胸腹部より側腹部に対称的に位置している。各乳腺に組織学的差異はほとんどないが、胸部および鼠径部とも乳腺はそれぞれ重なりあつて各乳腺を別々にとり出すことは困難である(第1図)。妊娠および授乳中は背部腹部とも頭部から尾根部にいたるまで皮下組織はほとんど全部乳腺組織に占められる。

乳腺組織は主に伸展標本によつて1部はパラフィン切片標本によつて検した。

伸展標本は Gardner (1938), Cowie and Folley (1947) および Flux (1949) の方法に準じて作製した。ガスで屠殺後、なるべく皮下組織が残る様注意深く皮膚を剝離した。この際毛が内面の皮下組織に附着しない様留意、剝離した皮膚は薄い木板の平面に軽く伸展して数ヵ所をピンで止め、そのまゝブアン氏液で24時間固定した後、24時間水洗した。原法の様にこの皮膚をそのまゝ染色することなく、この段階で乳腺を皮膚面から剝がした。この操作が最も大切で乳腺を損傷せぬ様また皮膚と乳腺との間の結合組織を皮膚面に残して乳嚢に連なる排泄管を鋭利に切断した。この乳腺を含んだ薄い半透明な組織のみ染色すれば標本作製の時間は短縮出来る。つまり Mayer 氏酸性ヘマトキシリン液で10分間染色し1%塩酸アルコールで余分の色素を除く。この際乳腺以外の組織がほとんど透明になることが望ましく、乳腺組織中の乳管の染色度を調べつつ脱色するとよい。またこの伸展標本から任意の部位を切離して切片標本を作る事も出来る。その後は原法通り脱水、キシロールを経てバルサムで封入した。

II. 健常雌性マウス乳腺の生理的变化 (发育および退縮機転)

A マウス乳腺の成熟過程

生後1ヵ月の幼若マウスの乳腺は乳嘴から主幹となる比較的太い乳管が数本枝分れて間質の大部分を占める脂肪組織の間を走っているにすぎない(第2図)。生後3ヵ月になると乳管はさらに伸び、多少分岐して中乳管を形成し、その末端および側方に芽状突起を生ずる(第3図)。しかし腺小葉の形成はなく腺腔も認められない。しかしこの時期でも妊娠すれば、たゞちに乳管は分岐増殖して腺小葉、腺腔を形成、終末装置は内腔が拡張して分泌物を含んだ妊娠時の腺腔様構造を3週間で完成する。

性周期の正しいマウスでは周期によつて乳腺に著しい変化は認めない。発情期に僅かに乳管の増殖、間質部毛細管の拡張および充血を認めるのに過ぎない。

生後6ヵ月では乳管は多少分岐や拡張を増すが著明な分岐は認められずことに腺葉の発達はない(第4, 5図)。これを組織切片標本でみると脂肪組織の中に乳管および腺終末装置が僅かに散在するのみで、結合組織、線維組織、円形細胞の浸潤等はほとんど認められない。そして妊娠、分娩および授乳をしないマウス乳腺はもはやこれ以上増殖することはなく、1ヵ年以上経てば脂肪組織のみ発達して乳管はかえつて萎縮する(第6図)。

マウス乳腺の大乳管は多層の骰子状上皮で被われ、中小乳管は2層の上皮つまり骰子状上皮と外側筋上皮に被われている。

B 妊娠および授乳時

マウスの妊娠期間は18日～23日(平均21日)である。妊娠によつて乳管の増殖は急速にはじまる。妊娠初期(1週間以内)においても乳管は著明に分岐、拡張増殖して芽状突起から腺小葉が形成される(第7, 8図)。すなわち間質の血管は拡張し、乳管の周囲に10数個の終末装置が集つて小葉は完成する。妊娠2週間頃には内腔に分泌物を含んだ腺腔が認められる(第9図)。妊娠末期には間質はほとんど消失して腺葉間を縫うような状態になり、隣接する腺腔が融合して大きな腺腔となる(第10図)。acinusの上皮は低円柱または扁平上皮で核は卵円形または不正形で淡染する。乳管は拡張しているが分泌物はまだ認められない。

授乳期間はおよそ3週間である。前述のように分娩時に腺葉の形成および乳管拡張など授乳の準備はすで

に完了しているが、授乳のはじまるのは2日目からで3日目から本格的な授乳期にはいる(第11図)。授乳中の小葉内細乳管は著しく拡張して大きく腺腔様となり網目状につらなる。上皮細胞は扁平または低円柱状で核は大きく卵円形または楕円形で淡染する。間質はほとんどなくなり脂肪組織がごくわずかにのこる。分娩後3週間、離乳期に近い乳管は小葉間結合組織がやや増殖し小葉は少し縮小しはじめている。乳管には変化はない。

C 正常授乳後の乳腺退縮過程

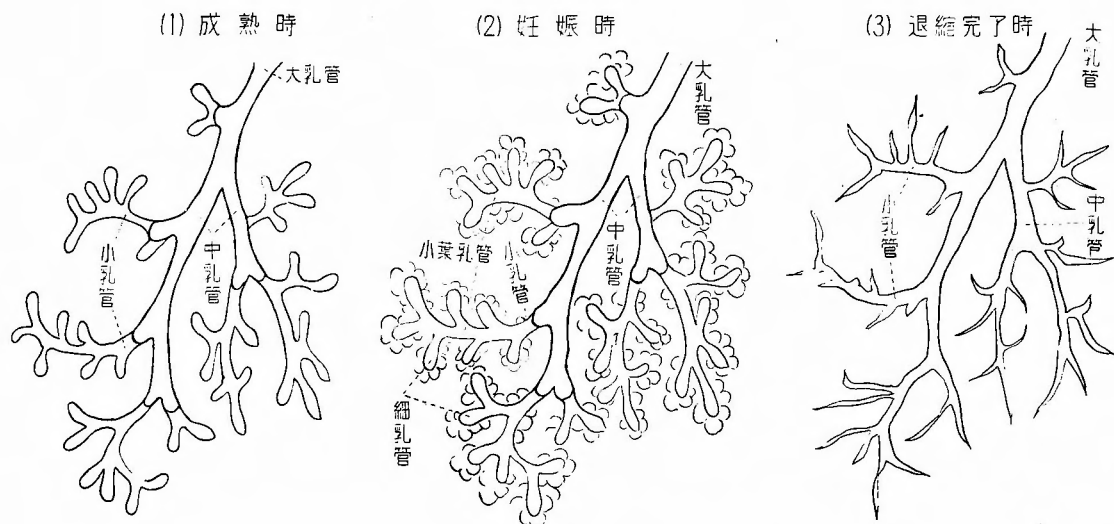
授乳を終了して乳腺が退縮する場合、まず小葉が減少して結合組織がこれにいかわり、ついで円形細胞が浸潤しこれが再び脂肪組織にかわる(第12, 13, 15, 16図)。離乳後数日で腺腔は萎縮して内腔は閉鎖する。乳汁は大乳管次いで中乳管、小乳管と漸次消失してゆく。そして腺小葉の萎縮に反比例して間質の増殖がはじまり20～30日で退縮は完了する(第16図)。時には2, 3ヵ以上経つても退縮の途中の所見が乳腺中の大部分または一部分に存在する場合があります。これを退縮遅延像と呼び病的な状態と考えられている。一般に分娩をくりかえすに従つて退縮完了に要する期間は長くなる傾向がある。

D 分娩後離乳の乳腺退縮過程

分娩後離乳つまり授乳させぬ場合の乳腺退縮過程は正常授乳後離乳の場合に較べ、退縮はやゝ遅れる傾向がある(第14図)。全般に腺葉縮小、腺腔の消失、内腔の閉鎖、分泌物の消失等がやゝ遅れ、従つて間質増殖の時期も少し遅れる。最も特長的なのは、乳管とくに中乳管より末梢の乳管の拡張および分泌物の貯留が10日～12日後迄証明されることである。

E 小括

健常雌性マウス乳腺の发育および退縮機転についてはTurner and Gomez(1933), Gardner and Strong(1935), Fekete(1938)以来幾多の研究がある。伸展標本によつて乳腺の发育状態を観察すると、生後2ヵ月頃迄は主幹になる比較的太い乳管が数本分岐している程度であるが、われわれはこれを大乳管と呼んでいる(第17図)。藤末(1955)はマウス乳管をduct I, II, IIIに分けているがこれはduct Iにあたるものと考えられる。生後3ヵ月になると中乳管(藤末のduct IIにあたる)、小乳管(duct III)で分岐する。この時期にはまだ腺小葉は形成していない。しかしこの時期でも妊娠すれば直ちに乳管は分岐増殖し小葉を作り、3週間で完成する。この事は人間乳児にみるMastitis



第 17 図

neonatorum と呼ばれる変化と考え併せ興味深い。この疾患は腺葉の発達をとまなわず、乳管の拡張とその周囲基質の増殖が主体となるもので、乳腺の幼若な上皮細胞でもこのように他の発育臓器に関係なく、直接に性ホルモンに反応して増殖性変化と分泌機能を営み得るものである。マウス乳腺組織の完成は幾多先人の研究結果と同様に3ヵ月と考えられ、また性成熟は50日前後である。性周期によつて乳腺組織に著明な変化は起らない。それはマウスの性周期が短時間の反復で乳腺に変化を起す程のホルモン有効量が分泌されない為か、あるいはたとひ分泌されてもその作用時間が短い為と考えられる。人乳腺の性周期による変化は子宮内膜の変化と同義である事が Rosenberg (1922), Ernst (1925), Mosezkowitz (1924), Turner (1955), 藤森 (1955) 等によつて確認され、卵巢機能との相関関係が記載されている。また一方白鼠については西垣 (1952) および永田 (1958) の報告がある。

マウス乳腺は人間のそれとはことなり、成熟した時期でも基幹となる大、中、小乳管のみから成つていて腺葉の形成はない。間質は結合組織および円形細胞の浸潤はほとんど認めず大部分が脂肪組織でその間にわずかな血管を認める程度である。この事はマウス乳腺の特色であり、病理学上、乳腺腫瘍の研究に際して重要なことである。たゞ Gardner and Strong (1939) によれば乳癌高発系の雌マウスの乳腺には発癌以前に萎縮性腺葉にまじつて、少数の類授乳型腺小葉や正常肥大型腺小葉が散在するといわれ、また Pullinger

(1952) によれば乳汁因子をもつ雌マウスの胸部第2乳腺にはしばしば増殖性結節がみられ、生後1ヵ年以内にこの結節のみられる時は、反対にそのマウスに乳汁因子の存在をうらぎすともいわれている。

マウス乳管上皮の問題は Apolant (1906), Wieser (1934) 以来論議があるがわれわれの成績では、大乳管は多層股子状上皮、中小乳管は股子状上皮と外層筋上皮の2層から成り、細乳管では不完全2層上皮から成立つているを知つた。人乳腺においては乳管、中乳管、小乳管および小葉乳管まで管壁の2層性は明かで小葉を形成する細乳管は不完全2層性で外層細胞は内層細胞より数が少ないといわれている。

分娩後離乳でも正常授乳後離乳の場合でも乳腺は、妊娠および授乳期の最も活動的な時期から、静止状態に移行するわけである。退縮過程の要点は分泌機能を有する小葉の消失、一時的な結合組織および円形細胞の増加、そして再び脂肪組織に入れかわるといつた過程である。人乳腺離乳後の退縮過程は小葉の破裂、分泌顆粒の消失、基礎膜の中断および萎縮、腺葉組織内外の円形細胞浸潤、含喰現象に次いで乳管および周囲結合組織の再生と終末腺管芽の更新増殖がおけるといわれている。動物実験では Michaelis がモルモットで西垣や永田が白鼠で胚受が家兎でそれぞれ、ほぼ同様の結果を得ている。

授乳後離乳と分娩後離乳の乳腺の退縮状態を比較検討すると、腺小葉腺腔の消失はさほど相違点はないが、授乳させず離乳した場合は乳管の拡張と分泌物の

停滞が長く残り一般に退縮は遅延する。この両者を較べる場合は体内の内分泌臓器とくに脳下垂体および卵巣活動について考慮しなければならない。竹脇によれば白鼠は分娩後早期に排卵がおこるが、授乳によつて以後の排卵は抑制され、分娩後25日頃から卵巣活動は活発になるという。また藤井の研究によれば授乳と性周期について、分娩直後に離乳すれば6日～8日目に周期がはじまり充分授乳した後離乳すると速かに周期が起るという。

藤末はマウス乳腺の乳管系を duct I, II, III に分類したがわれわれの分類である大, 中, 小乳管もほぼこれと同じである。そして中乳管と小乳管は組織構造も同一であり、妊娠、分娩、授乳、離乳等で増殖性変化と退縮性変化をくり返す部位はこれら中小乳管およびその末梢の細い乳管である(第17図(1)(2)(3))。

Ⅲ. マウス乳腺腫瘍の病理

A マウス乳腺におけるマストパチー様変化の病理組織像とその分類

マウス乳腺腫瘍の病理組織学的研究は、マウス乳癌の研究によつてはじめられた。そして乳癌発生の遺伝に関するマウス近親交配系統の研究によつて急速に進展した。元々マウス純系の研究は、遺伝因子が発癌の内部条件を支配するのではないかとの考えから出発したが、研究の結果は外部条件としての乳汁因子(MTA)の発見となつた。近親交配を続けることによつて、その家系の遺伝因子的均一性が高まるという理論的な確立は、Wright によつてなしとげられた。一般に純系(pure strain)と呼ばれているのは正しくは近親交配系または近交系(inbred strain)と呼ぶべきで、これは兄弟交配(brother-sister mating)または親子交配を20代以上重ねたものをいうのである。また均一系(uniform strain)と呼ばれているのは広い意味の近親間あるいは系統内の任意交配(random bred)を続けたもので、雑種動物に較べて遺伝因子的均一性の高いものということが出来るので、厳密な意味での近交系や雑種から区別されている。

マウス乳腺腫瘍の研究はマウス乳癌の研究によつてはじめられたが、乳癌発生マウスの乳腺は前癌性変化と思われる限局性病変が発見され、更に癌性変化との間に移行像が認められた。又この変化は Estrogen を長期間投与して発生させた乳癌マウスの他の乳腺や癌高発系マウスの発癌以前の乳腺にも見出された。そして乳癌と癌との相関関係が Haaland(1911), Gardner

(1935, 1938), Lacassagne (1932, 1936), Bonser (1936), Tayler(1940), Huseby and Bittner(1946), Kogure(1946), Fujisue(1954), Koshi(1958) 等の人々によつて研究され、“Zones of chronic cystic masitis, oestrogenic mastopathy, hyperplastic nodules or mastopathy like changes,” 等と名付けられている。

マウス乳腺におけるマストパチー様変化は人間の Mastopathy の組織像が多種多様であるのによく似てかなり多様である。

人間における Mastopathy の組織像はきわめて複雑で部分的には増殖像のある反面に萎縮像の部分もあり、更に大囊腫小囊腫ありで、これを劃然と分類することはなかなか困難である。またその本態についても、腫瘍性疾患とみなした一派(Reclus, Schimmelbusch)や、慢性炎症とみなした一派(König)や組織奇形とみなした一派(Krompecher)および退行性変化とみなした一派等がある。教室増田は乳腺を形成している組織を間質と乳管に大別してこの2つに重点をおいて、間質の増殖、乳管つまり腺管および腺上皮の増殖、乳管の拡大等に分類している。

マウスの乳腺においても乳管の拡大、増殖、上皮の増殖、結合組織や円形細胞の浸潤等が程度の差こそあれ現われる。しかし静止期のマウス乳腺組織はもともと脂肪組織の中に乳管が散在する程度であるから、結合組織の増殖があつても人間の場合とは異なり、Diffuse Fibrosis といわれるような線維組織のみ多い変化はなく、また Blasse Epithelcyste のような明らかなアポクリン腺への化生等は見当らない。これらマウスのマストパチー様変化は Huseby and Bittner(1946)によつて3型に分類された。さらに藤末(1956)は伸展標本によつて乳管系を分類、それにもとづいてマストパチー様変化を3型に分類した。さらにまた教室の越(1958)は伸展標本と組織切片標本とを比較検討して4型に分類した。即ち越によれば

第1型(1): 静止期乳腺のむしろ萎縮した中小乳管の、ところどころに結節状増生をおこす型で、この結節部は分岐した小乳管の末端あるいは側方から腺胞様に増殖した細乳管の増殖が主体である(第18, 19, 20図)。形態的にはこの結節は小乳管(Small duct, duct III)および小葉乳管(intra lobular duct, ductles)の緻密な上皮細胞で、クロマチンに濃染する上皮細胞にまじり分核像を認める。周囲の結合組織の増殖や円形細胞の浸潤等の炎症性反応はあまり認め

られない。

本型はマウスのマストパッチ様変化で最もしばしばみられる型で多数の研究者から前癌性変化として留意されていたものである。Gardner(1935, 1938)はこの病変を hyperplastic nodule と呼び前癌性変化と考えていたが後年、発癌刺激に対する特異な準備状態で可逆性良性増殖と訂正した。一方 Pullinger(1952)はかゝる hyperplastic noduleのみられるマウスは乳汁因子の存在するマウスであると述べ、Muhlbock(1952)は乳汁因子は前癌性変化としてかゝる結節をつくるが癌化には関係ないと記載している。藤末(1954)もまた hyperplastic nodule はそのまゝの形で癌に移行するものでなく、その一部に起る Mutation によつて発癌する。従つてこの結節は前癌性病変というよりマストパッチ様病変であると報告している(第18, 19, 20図)。

本型は人間におけるマストパッチ第2型(増田), Adenosis, Lobular Hyperplasia, 単純型乳腺症(武田)の組織像に類似している。

第1型(2): 細乳管が拡張しかつ乳管の増殖が大きな結節をつくる型で、第1型(1)の病変に似ているが、細乳管は濃厚な分泌物で膨脹しこれを取り巻く膠状結合組織の層がみられる。第2型との鑑別は伸展標本によらなければ明らかに出来ない(第21図)。

本型は人間におけるマストパッチ第3型(増田), cystic diseases (Nathanson), Cystic ductal type のマストパッチに酷似の組織像を呈する。たゞ前述の様に Blasse Epithelcyste の像を認めるものはない。

第2型: 中乳管を主体とする比較的広範囲にわたる病変で授乳乳腺から退縮遅延像、乳管上皮の増殖、乳管の拡張による嚢腫を認めるほか乳管周囲の結合組織の増殖もある程度起るが反面萎縮像を示す部分もある(第24図)。第1型と異り細い乳管ことに小葉乳管の増殖は認めない。しかしマウスのマストパッチ様変化としては比較的稀な型である。

本型は人間におけるマストパッチ第3型(増田)や cystic disease に相当するものと考えられる。

第3型: 炎症性組織反応を主体とする型で広範囲リンパ浸潤と乳管増殖を多少認める。勿論、乳管の増殖をともなわないリンパ浸潤はマストパッチ様変化とはいえないが、本型の様なものが人間におけるマストパッチの炎症説を裏がきするものと考えるが、本実験からは発見できなかった。かゝる型からの発癌はあまりないものと考えられている。

第4型: 結合組織に囲まれた拡張乳管をともなう嚢腫状腺腫を形成する型である。伸展標本では拡大した乳管の下に線維組織の増殖を鑑察できる。組織学的には乳管が嚢腫状大し幾らかの分泌物を含む像を示し、非常にまれな型である(第26図)。

勿論以上の4型にはいろいろの移行型があり、明確に区別をつけ難い例もある。これらの型は伸展標本によつて分類しているので、組織切片標本では区別出来ぬ場合もある。また各型における乳管上皮の増殖や部分的な嚢腫等にはあまり差は認められなかつた。

B マウス乳癌の病理組織像とその分類

マウス乳癌は発育が極めて緩慢で、肉眼的に認められるようになってから、3ヵ月以上生存するのが普通であり、人間の場合と異なり悪性度は低いのではないかと考えられる。

マウス乳癌の分類については、Apolant(1906)以来幾多の分類があるが厳密に分類することは困難である。赤松らは発生部位から分類して乳管から発生したと考えられる乳管型と、細乳管あるいは腺胞から発生したと考えられる腺房型および鱗状細胞型とに分類している。われわれの例では比較的分化度の高い腺癌像を示すもののみであつた。

Ⅳ. 授乳異常と乳腺

A 実験成績

1 H系マウス

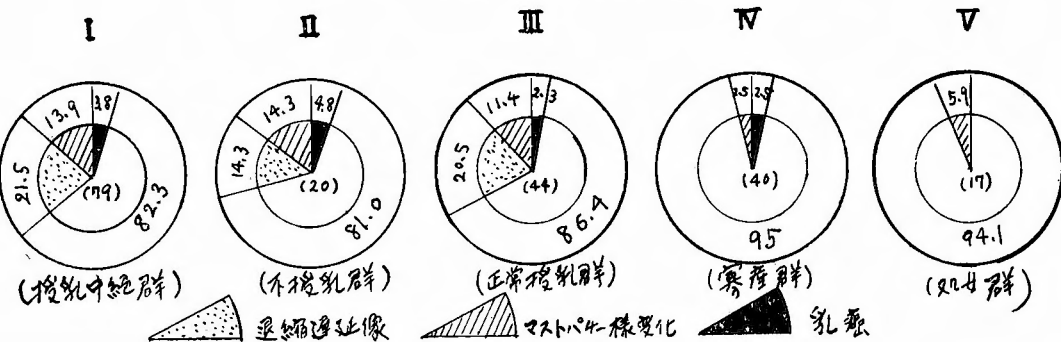
実験方法の項で述べた方法によつて144匹のH系マウスを3つの授乳群に分けた。すなわち授乳中絶群79, 不授乳群21, 正常授乳群44匹で、それぞれの実験群における乳腺腫瘍の発生率は第29図の通りである。

分娩回数や生存日数との関係およびマストパッチ様変化を病型別に分類したのが第1表および第30図(1)(2)(3)である。同一マウスで乳癌とマストパッチ様変化の共存した場合は乳癌の欄に含め、分娩回数2回以上のものについてその発生率をみた。

マストパッチ様変化の発生率は各群の間に有意の差を認めない。第1群は13.9%(79例中11例)、第2群は14.3%(24例中3例)、第3群は11.4%(44例中5例)であり、乳癌発生は全般的に少なくこれもまた有意の差を認めなかつた。即ち第1群は3.8%(79例中3例)、第2群は4.8%(24例中1例)、第3群は2.3%(44例中1例)であつた。

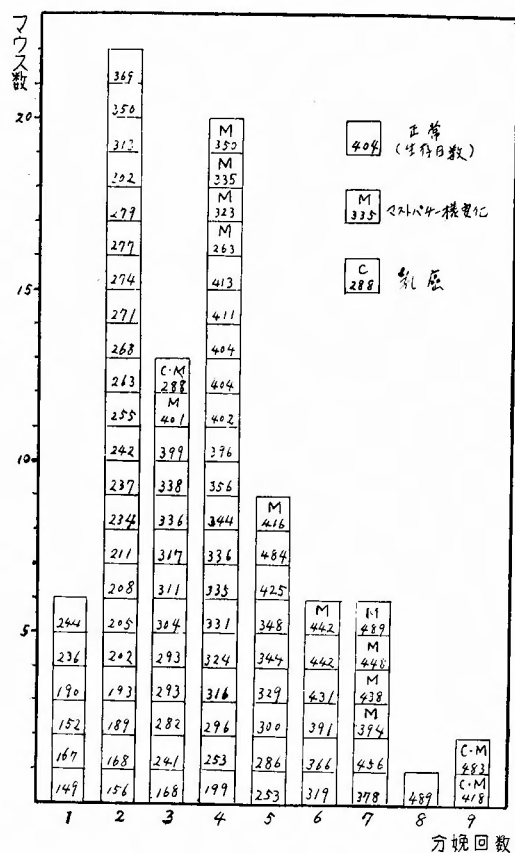
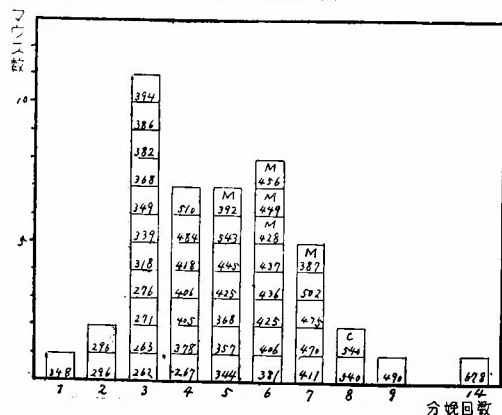
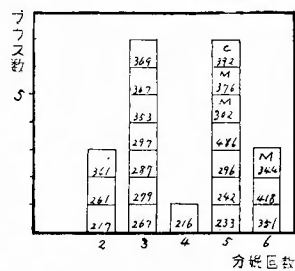
乳癌発生マウスで同一乳腺中にマストパッチ様変化を認めたもの2例、同一個体の他の乳腺に認めたもの

第29図 H系マウス実験群の乳腺腫瘍発生率



第1表 H系実験群：マストパチー様変化（病型別），乳癌発生数およびその百分率（分娩回数別）

実験群	乳腺組織像	分娩回数							総計	2回以上分娩マウス数	百分率
		1	2	3	4	5	6	7			
第1群 (85)	例数	6	22	13	20	9	6	9	85	79	
	(-)	6	20	9	12	5	2	0	54	48	65
	(±)		2	2	4	3	3	3	17	17	(82.3%)
	マストパチー様変化			1	2			2	5	5	
	第Ⅰ型(1)				1				1	1	11
	第Ⅰ型(2)					1		1	2	2	(13.9%)
	第Ⅱ型							1	1	1	
	第Ⅰ-Ⅱ型				1		1		2	2	
第2群 (21)	乳癌			1				2	3	3	3.8%
	例数		3	7	1	7	3		24	24	
	(-)		3	7	1	2	1		14	14	17
	(±)					2	1		3	3	(81.0%)
	マストパチー様変化						1		1	1	3
	第Ⅰ型(1)								1	1	(14.3%)
	第Ⅰ型(2)					1			1	1	
	第Ⅱ型					1			1	1	
第3群 (45)	乳癌					1			1	1	4.8%
	例数	1	2	11	7	7	8	9	45	44	
	(-)	1	2	8	7	4	5	3	30	29	38
	(±)			3		2		4	9	2	(86.4%)
	マストパチー様変化					1	1	1	3	3	5
	第Ⅰ型(1)								1	1	(11.4%)
	第Ⅰ型(2)						1		1	1	
	第Ⅱ型						1		1	1	
	乳癌							1	1	1	2.3%

第30図 (1) H系実験群一覧
第1群, 授乳中絶群第30図 (2)
第2群, 不授乳群第30図 (3)
第3群 正常授乳群

2例のであつた。

また分娩回数別の乳腺腫瘍の発生状態は第2表の通りで、マストバチー様変化は各群とも分娩回数が多いものにしたがつてその発生率の高くなる傾向が認めら

れた。乳癌は発生例数が少いため有意の結果は得られなかつた。

分娩回数と退縮遅延像との関係は第3表の通りでマストバチー様変化と同様各群とも分娩回数が多いもの

第2表 H系実験群：マストバチー様変化，乳癌発生数およびその百分率（分娩回数別）

分娩回数		1回以上	2回以上	3回以上	4回以上	5回以上	6回以上	7回以上
実験群	総数	85	79	57	44	24	15	9
	マストバチー様変化	11(12.9%)	11(13.9)	11(19.3)	10(22.7)	6(25.0)	5(33.3)	4(44.4)
第1群	乳癌	3(3.5%)	3(3.8)	3(5.3)	2(4.5)	2(8.3)	2(3.3)	2(22.2)
	総数		21	18	11	10	3	
第2群	マストバチー様変化		3(14.3%)	3(16.6)	3(27.3)	3(30.0)	1(33.3)	
	乳癌		1(4.8%)	1(5.6)	1(9.1)	1(10.0)	0(0.)	
第3群	総数	45	44	42	31	21	17	9
	マストバチー様変化	5(11.1%)	5(11.4)	5(11.9)	5(16.1)	5(20.8)	4(23.5)	1(11.1)
	乳癌	1(2.2)	1(2.3)	1(2.4)	1(3.2)	1(4.2)	1(5.9)	1(11.1)

ほど退縮遅延像が多くなる傾向があつた。

生存日数と乳腺腫瘍および退縮遅延像の発生率の関係は第4,5表の通りで、マストバチー様変化について

は、第1群で生存日数の長くなるにしたがつて増加の傾向があるが、他の群ではかかる傾向は認められなかつた。

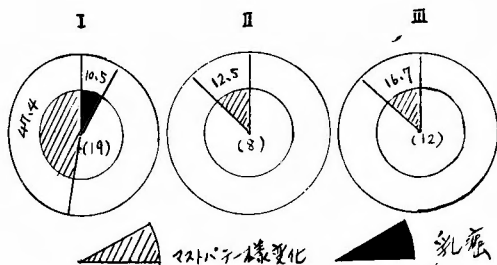
第5表 H系実験群：マストバチー様変化および退縮遅延像発生数（生存日数別）

実験群	生存日数	以上	150 日以上	200 日以上	250 日以上	300 日以上	350 日以上	400 日以上	450 日以上	500 日以上	550 日以上	総 計
		以上	以上	以上	以上	以上	以上	以上	以上	以上	以上	
第1群	総 数	85	84	75	65	49	29	19	5			85
	マストバチー様変化	11	11	11	11	10	8	6	1			11
	百 分 率 (%)	12.9	13.1	14.7	16.9	20.4	27.6	31.6	20.0			
	退縮遅延像	17	17	16	16	14	6	4	2			17
	百 分 率 (%)	20.0	20.2	21.3	24.6	28.6	20.7	21.1	40.0			
第2群	総 数			21	17	10	8	2	1			21
	マストバチー様変化			3	3	3	1	0	0			3
	百 分 率 (%)			14.3	17.6	30.0	12.5	0	0			
	退縮遅延像			3	2	2	2	1	1			3
	百 分 率 (%)			14.3	11.8	20.0	25.0	50.0	100			
第3群	総 数				45	39	34	23	11	5	1	45
	マストバチー様変化				5	5	5	3	1			5
	百 分 率 (%)				11.1	12.8	14.7	13.0	9.1			
	退縮遅延像				9	9	8	5	3	1	1	9
	百 分 率 (%)				20.0	23.1	23.5	21.7	27.3	20.0	100.0	

以上の関係からみれば、H系マウスに関しては授乳形式や生存日数よりも分娩回数だけがマストバチー様変化の発生に意味があると考えられる。

2 dd系マウス

実験にはdd系マウス46匹を授乳中絶群26,正常授乳群8および処女群12匹に分けた。それぞれの実験群における乳腺腫瘍の発生率は第31図の通りである。



第31図 dd系マウス実験群の乳腺腫瘍の発生率

分娩回数別および生存日数別の乳腺腫瘍発生率は第6表¹⁾および第7表¹⁾の通りである。

H系の実験同様分娩回数2回以上のものについて乳腺腫瘍の発生率をみると、マストバチー様変化は第1群は47.4% (19例中9例)、第2群は12.5% (8例中1

例)、第3群は16.7% (12例中2例)であり、乳癌は第1群に1例みただけであつた。

分娩回数および生存日数と乳腺腫瘍との関係は第6表²⁾および第7表²⁾の通りである。一般にdd系マウスの方がH系マウスよりマストバチー様変化を起しやすく、生存期間が長くなるに従つてその発生率は高くなる傾向がある。分娩回数との関係は有意の差がなかつた。

B 小 括

われわれが近交系マウスに種々の授乳形式で飼育し乳腺の病的変化の形態や乳腺腫瘍の発生について検索したのは、人間においていろいろの授乳異常が乳癌およびマストバチーの発生原因の1つになることを推測しているからである。すなわち臨床統計上、マストバチーは既婚婦人で早期離乳、不規則授乳、偏側授乳などの授乳形式に異常のあるものや、早産、流産などの妊娠中絶者、分娩回数の僅少あるいは欠除などの妊娠および分娩の異常のあつたものに好発することが知られている。上述の意味における授乳異常が6割強に妊娠中絶が5割に不妊が3乃至2割にみられる。このような授乳異常が乳腺におよぼす影響などのように考えるべきであろうか。分娩後充分な乳汁分泌状態を整え

第6表 dd系実験群：マストパチー様変化および乳癌発生数（分娩回数別）

(1)

実験群		分 娩 回 数						総 計	2回以上 分娩 マウス数	百 分 率
		1	2	3	4	5	6			
第1群 (授乳中絶群)	例 数	7	7	8	1	3		26	19	
	(-) 数	7	6	1		1		15	8	42.1%
	マストパチー様変化			7	1	1		9	9	47.4%
	乳 癌		1			1		2	2	10.5%
第2群 (正常授乳群)	(-) 数		1	2	4	1		8	8	
	マストパチー様変化					1		1	1	
	乳 癌									12.5%

第6表 (2)

		分娩回数				
実験群		1回以上	2回以上	3回以上	4回以上	5回以上
第1群 (26)	例 数	26	19	12	4	3
	マストパチー様変化 { 数	9	9	9	2	1
	百分率	34.6	47.4	75.0	50.0	33.3
	乳 癌 { 数	2	2	1	1	1
	百分率	7.7	10.5	8.3	25.0	33.3
第2群 (8)	例 数		8	7	5	1
	マストパチー様変化 { 数		1	1	1	1
	百分率		12.5	14.3	20.0	100.0

第7表 dd系実験群：マストパチー様変化および乳癌発生数（生存日数別）

(1)

		生存日数						数	百 分 率
実験群		149日以内	150~199	200~249	250~299	300~349	350日以上		
第1群 (授乳中絶群) (26)	例 数	7	1	7	2	5	4	26	
	(-) 数	7	1	6		1		15	
	マストパチー様変化			1	2	2	4	9	34.6%
	乳 癌					2		2	7.7%
第2群 (正常授乳群) (8)	例 数			2	3	2	1	8	
	マストパチー様変化						1	1	12.5%
	乳 癌							0	
第3群 (処女群) (12)	例 数	1	2	1	3	3	2	12	
	マストパチー様変化					1	1	2	16.7%
	乳 癌							0	

第7表 dd系実験群：マストバッチ様変化および乳癌発生数（生存日数別）

(2)

実験群	生存日数		100日以上	150日以上	200日以上	250日以上	300日以上	350日以上
	例	数						
第1群	マストバッチ	数	26	19	18	11	9	4
	様変化	数	9	9	9	8	6	4
		百分率	34.6	41.4	50.0	72.7	66.6	100.0
	乳癌	数	2	2	2	2	2	
		百分率	7.7	10.5	11.1	18.2	22.0	
第2群	例	数			8	6	3	1
	マストバッチ様変化例数（百分率）				2(25.0)	2(33.3)	2(66.7)	1(100.0)
第3群	例	数	12	11	9	8	5	2
	マストバッチ様変化例数（百分率）		2(16.7)	2(18.2)	2(22.2)	2(25.0)	2(40.0)	1(50.0)

た乳腺組織は早期離乳によつて一時乳汁の鬱滞をおこした後比較的すみやかに退縮する。ところが妊娠末期から分娩、授乳により体内の Estrogen を中心とした性ホルモンが漸次減少状態にあつたものが授乳中止によつて卵巢機能がすみやかに回復しホルモン刺激が乳腺に加わることが想像される。このように一方において乳腺組織の退縮にむかう作用と、他方において発育にむかう作用とが時を同じくして起こることは、マストバッチという疾患の形態発生に極めて有利な条件を提供するものとする。のみならず閉経期前後の乳腺は生理的に萎縮にむかうと同時に他方において一時的な Estrogen 過剰状態 (Zondek, van Prag, Selye) や Gonadotrophin 過剰状態 (Albright, Engelhardt) 等年令的な条件が上述の事態発生に関与するものと推測され、この推測を裏付ける根拠は尿中各種性ホルモン排泄量の測定によるわが教室の一連の研究が示している。そしてその主体を演ずるものは Estrogen よりも Androgen であり、しかも単に Androgen の減少という単純な機構ではなく、視丘下部、下垂体、副腎皮質および性腺に起源をもつホルモン系の Dysfunction と解されるものである。

マウス乳腺腫瘍については Lathrop and Loeb (1916) が癌高発系マウスの卵巢剔除によつて乳癌の発生が少なくなる事実を発見したのが、卵巢が乳癌の発生に重大な役割を演ずる器官であることを実験的に証明した初めである。その後 Loeb はこの卵巢剔除も生後3ヵ月以内に行なえば有効だが、7ヵ月以後では全く効果のないことを確め、癌発生の原因として遺伝的要因と性ホルモンとの協力が極めて重要であると指摘

した。

また Murray (1928) は雄マウスに卵巢を移植し乳癌発生に成功した。如何なる癌高発系マウスでも乳癌の自然発生は雌に限られるのにこの事実は乳癌発生に卵巢の占める関係を更に積極的に裏付けた。

一方 Lacassagne (1932) が、性ホルモンである Estrone の連続注射によつて、雄マウスに乳癌を発生させた。次いで Geschickter (1939) も近交系ラットの雄、雌共に Estrone によつて発癌させた。これら初期の研究においては Estrogen と発癌の関係について、Estrogen の作用によつて乳腺が成熟し乳汁を分泌するという一連の過程のうちに癌化の機構があると考え、Bagg (1936) は functional test (rapid breeding and non suckling) という方法によつて乳癌発生率の高まることを報告した。それによると、癌低発系マウスに可及的若い時から出来るだけ妊娠を多くさせるようにして分娩後直ちに仔を離し授乳させず、再び妊娠を繰返させると発癌率が高まる。そしてその原因はホルモン性恐らく卵巢性内因と授乳させぬため乳管に乳汁の鬱滞をおこしその化学的刺激が乳管上皮に発癌をひき起こすものだろうと述べている。

しかし Fekete and Green (1936) は、乳嘴を完全に閉じ授乳を行わない方法によつて癌高発系では癌形成に影響があるが癌低発系では影響はないと報告して以来、Little and Pearsons (1940), Muhlbock and Bittner (1948) の追試によつて否定され、後年 Bagg 自身によつても訂正された。

授乳と発癌の関係を更に明らかにしたのは小暮 (1942) である。ドイツマウスで出産を反復させ、5日

間のみ授乳させた実験群に、乳腺症様変化と乳癌の発生をみたと報告したが、この事は最近Deringer(1953)やわが教室越(1958)によつて確認されている。

しかし妊娠、分娩および授乳の乳腺に対する影響は、マウスの系統によつてかなり異なるようで、C₃H系では経産処女いずれも差異がないが、同じ癌高発系でもA系では経産マウスの発癌率は高いが処女では低いことが知られている。また癌低発系でC57 BL系では、経産処女とも少なく、DBA系では経産マウスにやや多い。この事は内分泌腺の働きの程度にも系統による差異があり、発癌にもその影響が現われることがうかがわれる。一般的には経産、授乳とくに早期離乳や不完全授乳によつて発癌率は高まり、平均発癌月令も早くなるようである。

われわれの実験においてH系マウスでは授乳群のうち、1, 2および3群の間にマストバチー様変化および乳癌の発生に明かな差異は認められなかつた。もつとも第3群は正常授乳群といつても妊娠を出来るだけ多く繰返させた force breeding 群であることを考慮せねばならない。ところが dd 系マウスでは、第1群にマストバチー様変化が多発し乳癌はこの群にのみ発生した。この事は授乳中絶が乳腺腫瘍の発生しやすい環境をつくることに関係があることを示唆している。この事に関して Bittner(1955)は異常授乳がマウス乳腺腫瘍発生に何らかの影響を与えるとすれば、それは度重なる妊娠において増加したホルモン刺激の結果で乳汁分泌閉止や乳汁鬱滞のためではなく、乳腺上皮の感受性を因子として腫瘍発育に対する個有の素質に関係があらうと述べている。

分娩、授乳および離乳時におけるマウス体内のホルモン状態を南(1955)の研究から推察すれば、授乳中絶群および不授乳群では授乳中止によつて突然ホルモン

失調がおり、卵巢機能が速やかに回復し Estrogen が急速に増加するものと考えられる。事実これら2群のうちには、次の分娩日から推察して離乳後3乃至5日目に妊娠したと思われる症例が時々みられた。又卵巢機能の失調を起こして、それに基因すると考えられる重複妊娠や、数ヵ月にわたる不妊等の異常もみられた。前者の場合は乳腺組織特に小乳管への増殖刺激と離乳後の退縮という作用を時期を同じうして働いた事は明かである。このような観点からみると、両性ホルモンのアンバランスに対し乳腺局所における感受性の高い乳管特に末梢の細乳管が異常に反応して乳腺腫瘍への出発点となつたのであろう。

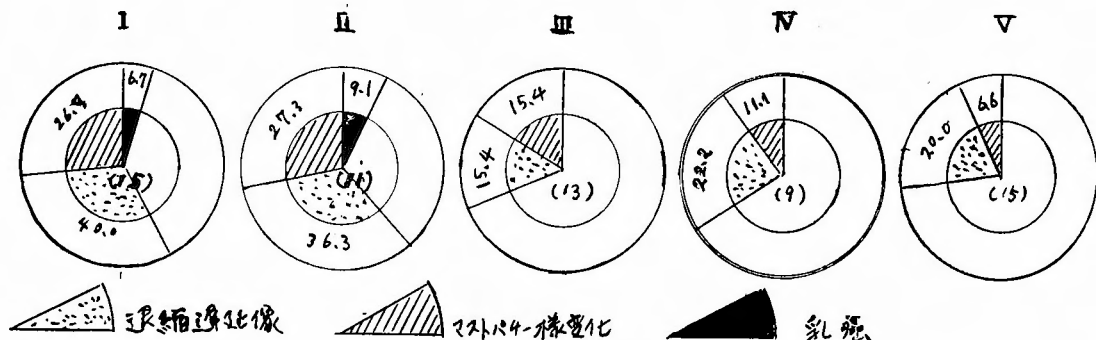
V. 性ホルモン投与と乳腺

A 実験成績

1 Estrogen 投与群

生後2ヵ月より8〜14ヵ月にいたるまで出来るだけ多く妊娠を繰返えさせて、その間前記実験群と同じような授乳形式で飼育した各群、不妊または寡産群および処女群に Estradiol dipropionate (Ovahormon depot) 0.25 mg 宛2週間毎に8回マウス臀部内に注射した。第1群授乳中絶群は最初の Estrogen 投与までに1〜8回授乳中絶を行い、生後270日乃至407日経つていた。Estrogen 投与8回未満つまり Estrogen 作用期間14週間未満のものは実験成績から除いた。第2群不授乳群は最初の注射迄に1〜7回妊娠を繰返したが授乳させなかつた(生後150〜345日)。第3群正常授乳群も同様1〜5回正常授乳を繰返した(生後189〜345日)。第4群は205〜295日目になつても妊娠しなかつた群で、第5群対照群は生後200〜251日まで雄と同棲させずにおいて注射を始めた。

それぞれの実験群における乳腺腫瘍の発生率は第32



第32図 Estrogen 投与群の乳腺腫瘍発生率

図の通りである。

マストパッチー様変化は、第1群は25% (16例中4例)、第2群も25% (12例中3例) で差はなく、第3群は13.3% (15例中1例)、第4群は11.1% (9例中1例)、第5群は6.7% (15例中1例) であつた。乳癌は

第1群および第2群にそれぞれ1例みられただけであつた。

Estrogen 投与までの期間における分娩回数別および生存日数別の乳腺腫瘍発生状態は、第8表および第9表の通りで有意の差はみられなかつた。

第8表 ホルモン投与群 (Estrogen) : 退縮遅延像, マストパッチー様変化および乳癌発生数 (分娩回数別)

実験群	分娩回数	1回以上	2回〃	3回〃	4回〃	5回〃	6回〃	7回〃	8回以上
第1群	総数	16	15	13	10	5	3	1	1
	退縮遅延像	6(37.5%)	6(40.0)	5(38.5)	5(50.0)	3(60.0)	2(66.7)	0	
	マストパッチー様変化	4(25.0%)	4(20.7)	4(30.7)	1(10.0)	0			
	乳癌	1(6.3%)	1(6.7)	1(7.7)	1(10.0)	1(20.0)	1(33.3)	1(100.0)	1(100.0)
第2群	総数	12	11	9	5	1	1	1	1
	退縮遅延像	4(33.3%)	4(36.3)	3(33.3)	3(60.0)	0			
	マストパッチー様変化	3(25.0%)	3(27.3)	3(33.3)	1(20.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
	乳癌	1(8.3%)	1(9.1)	1(11.1)	0				
第3群	総数	15	13	9	6	2	0		
	退縮遅延像	2(13.3%)	2(15.5)	1(11.1)	1(16.7)	1(50.0)	0		
	マストパッチー様変化	2(13.3%)	2(15.4)	2(22.2)	2(33.3)	0			
	乳癌	0							

第9表 ホルモン投与群 (Estrogen) : 退縮遅延像およびマストパッチー様変化発生数 (生存日数別)

実験群	生存日数	249日以内	250~299	300~349	350~399	400~449	450~499	500~549	550~599	600日以上	総数
第1群	総数				2	1	6	4	2	1	16
	退縮遅延像				1		2	2	1		6
	マストパッチー様変化				1		3				4
第2群	総数		1		3	2	6				12
	退縮遅延像				1		3				4
	マストパッチー様変化				1	1	1				3
第3群	総数			2	2	7	1	3			15
	退縮遅延像				1			1			2
	マストパッチー様変化					1	1				2
第4群	総数			2	3	4					9
	退縮遅延像			0	0	2					2
	マストパッチー様変化			1	0	0					1
第5群	総数			4	6	1	2	2			15
	退縮遅延像			0	2	0	1	0			3
	マストパッチー様変化			0	0	1	0	0			1

2 Androgen 投与群

Estrogen 投与群と同様生後9~11ヵ月まで授乳中

絶群と、正常授乳群に分けて妊娠分娩を繰返えさせたのち、Testosterone heptanoate (Enarmon depot)

1.25mg 宛 2 週間毎に 8 回マウス臀部筋内に注射した。
第 1 群授乳中絶群は、最初の Androgen 投与までに 1～6 回授乳中絶を行い、生後 270～340 日経っていた。第 2 群正常授乳群は分娩回数 2～5 回で生後 300～340 日目から注射を開始した。第 3 群処女群は生後

280 日より注射を始めた。
実験成績は第 10 表の通りで、何れの実験群にも、乳癌およびマストバチー様変化の発生はみず、乳管の萎縮像を示すものが多かつた (第 35 図)。

第 10 表 ホルモン投与群 (Androgen) : 病的変化発生数 (生存日数別)

生存日数		250～299 日	300～349	350～399	400～449	450～499	500～549	550～599 日
実験群								
第 1 群	総数			2	3	1		
	萎縮像			1		1		
	マストバチー様変化その他			0	0	0		
第 2 群	総数			2	5	3		
	萎縮像			1	2	1		
	マストバチー様変化			0	0	0		
第 3 群	総数				5	5		
	萎縮像				3	2		
	マストバチー様変化				0	0		

3 Estrogen と Androgen を at random に投与した群
生後 8～11 ヶ月まで授乳中絶および正常授乳を繰返えさせた実験群に、Estradiol dipropionate 0.25～0.5mg 及び Testosteron heptanoate 1.25～2.5 mg を 4 ヶ月間に 8 回 at random (10～20 日毎に交互または不規則) に注射した。
実験成績は第 11 表の通りである。マストバチー様変

第 11 表 ホルモン投与群 (Estrogen, Androgen) : マストバチー様変化および乳癌発生数 (生存日数別)

生存日数		350～399 日	400～449	450～499	500～546	550～599 日	
実験群							
第 1 群	総数	2	3	1			6
	マストバチー様変化	1	1	1			3(50%)
	乳癌		1				
第 2 群	総数	4	2	2	1		9
	マストバチー様変化		1	1	1		3(33.3%)
第 3 群	総数	2	1	3	3	1	10
	マストバチー様変化			1	1		2(20%)

化は、授乳中絶群で 6 例中 2 例に、正常授乳群では 9 例中 3 例にみられた。また授乳中絶群に 1 例乳癌の発生をみた。
B 小 括
Estrogen が乳腺に対して増殖性に作用することは、青春期における乳腺の发育や妊娠時の乳管の増殖をみても明らかである。また動物に Estrogen を投与すると乳腺の发育が促進することは一般に承認されている。ただその効果は動物の種類、乳腺組織の部位および投与する Estrogen の化学構造、性質、量、投与方法等によつて異なることが実験的に証明されている。たとえばマウスやラットでは乳管が増殖するが、モルモット、牛、山羊、猿等では乳管のみならず腺葉の发育も促進されるという報告がある。またラットでは大量の Estrogen 投与は反対に乳管の发育を抑制する場合が多い。つまり過量の場合や持続的に作用する場合に

はその作用も異つてくる。Estrogenの反覆注射で乳腺の肥大、嚢胞および腺腫の発生と共に卵巣萎縮、甲状腺肥大、副腎皮質の肥大や嚢腺腫の発生がみられたという報告もある。

Estrogenによる発癌という点に関しては、投与量や化学構造よりも長期にわたる作用の持続が根本条件と考えられている。

教室の越はさきに Estradiol Pellet を幼若雌マウスの鼠径部に埋没、Estrogenのマウス乳腺に対する作用を検したが、それによると大乳管の拡大、ついで内腔に分泌物を含む嚢腫の形成、乳管の分岐および腺葉の形成によつてあたかも妊娠時乳腺像を呈し大部分にマストパシー様変化を認めた。しかし Pellet 埋没後5ヵ月以上を経過すると退行性変化を示すものが多かった。このように Estrogenはマウス乳腺に増殖性に作用するが投与を中止すると次第に萎縮することからその作用は可逆的なものとみなした。しかし少数例は退行性変化が遅れ、小乳管が分岐して腺胞様増殖をおこし、その部分から悪性化してくる場合のあることも報告している。

本実験では幼若マウスでなく8~14ヵ月まで、いろいろの授乳形式で飼育しマウスの更年期と考えられる時期から Estrogenを長期間作用させ乳腺に起る変化を観察したのである。Estradiol dipropionate 0.25mg づつ2週間毎という方法でも、投与後2週間頃から乳管ごとに細い末梢乳管の分岐増殖と比較的大きい乳管(中乳管および一部の小乳管)の拡大がおこり、4週間後には拡大した中乳管から内腔に分泌物を含んだ嚢腫を形成したり、乳管の芽状分岐が著明になり腺葉構造をつくり妊娠初期の像に似てくるものもあつた(第33図)。さらに Estrogenの作用が持続すると乳管の拡大が細い末梢乳管に波及して Mastopathy 様変化第1型⁽²⁾の像を示すものや、中乳管を中心とする変化つまり Mastopathy 様変化第2型のものも少数ながら発生した。やはり多い変化は末梢の細い乳管を中心とした結節状増生をしめす Mastopathy 様変化第1型⁽¹⁾の像をしめすものである。間質ことに結締組織の増殖をしめすものや、乳管の増殖をともなわず全腺葉の増殖をしめすようなものはなかつた。

これら Estrogen 投与群の病的変化の発生率を授乳群のそれと比較してみよう。まず Mastopathy 様変化の発生率は授乳中絶群で Estrogen 投与群は25.0%(16例中4例)、Estrogenを投与しないものは12.9%(85例中11例)、不授乳群で Estrogen 投与群は25.0%

(12例中4例)、Estrogenを投与しないものは14.3%(21例中3例)であり、正常授乳群で Estrogenを投与群は13.3%(15例中2例)、同じく Estrogenを投与しないものは11.1%(45例中5例)で異常授乳群では何れも Estrogen 投与群に2倍の発生をみている。それに対し正常授乳群、不妊群および処女群では同じ投与量、同じ投与法にかかわらず Mastopathy 様変化の発生にはあまり影響があらわれていない。乳癌発生については例数が少ないので断定は出来ぬが、異常授乳群に Estrogenの加わつたものでは約2倍の発生がみられている。

実験に使用した Estradiol dipropionate (Ovahormon depot) については、Miescher (1938)の広範な研究によつて発情閾値、持続性、発情持続効果および子宮肥大効果が検討されている。所謂 depot 剤(高級脂肪酸 mono または di-ester)が何故著しく持続性の効果があるか、その機序についてはまだ不明の点もあるが、マウス臀筋内に注射した場合はすくなくとも2週間はその作用は持続するものと考えられる。

Androgenの乳腺に対する作用は、Estrogenほど明かではなく、ラットの乳管および腺葉に増殖性に働いたとか、雌ラットには影響がなく雄ラットの腺葉発育が促進されるというものもある。また動物の年齢に関係があつて、思春期前には反応がないが、思春期にはかなり反応し、それを過ぎると更に著明に反応するというものもある。マウスでは乳管発育には無効というものや乳管発育促進作用があるものともがある。やはり Estrogenと同様に動物の種類、年齢、性さらに投与法などによつてかなり相異があるものと考えられる。さきに教室の越が幼若雌マウスに Testosterone Pellet の埋没を繰返した結果、6.25mgでは乳管がやや拡大し、12.5mgでは一時拡大した乳管は萎縮して分岐も減少することを認めた。しかし50日毎に3回埋没して6ヵ月を過ぎると、乳管が拡大増殖をおこし一部に嚢腫形成をみたものがあつた。そしてこれは Testosteroneによつて副腎皮質に萎縮がおこり、マウス自身からの Androgenの分泌が減じ Testosterone Pellet の作用が消失した頃体内 Androgenの低下をおこし、相対的 Estrogen過剰の状態をおこしたためと解釈している。

本実験では生後9乃至11ヵ月の更年期マウスに Testosterone heptanoate 1.25mg 宛2週間毎に8回注射したが、初回注射後124乃至139日後の観察では乳管の増殖や拡大および腺葉増殖も認めたものはなく、む

しろ萎縮像を示すものが多かつた。

Estrogen と Androgen を at random に投与したのは、この方法によつて体内に内分泌機能の変調をおこさせることが目的であつた。実験の結果は、授乳中絶群、正常授乳群とも Mastopathy 様変化が多発した。授乳異常によるホルモンアンバランスもホルモン投与によるアンバランスも結局はステロイドホルモン環境異常をおこさせる一つの方法に過ぎない。ステロイドホルモン環境異常と腫瘍発生について森(1955)は、この異常環境を調節せんとする全身反応の結果として特定の臓器に増殖がおこり、それが腫瘍にまで発展する場合とステロイドホルモンの直接的な作用による腫瘍発生機構のあることを述べている。

マウス乳腺腫瘍については従来から発生因子として遺伝因子、内分泌因子および乳汁因子の三大因子が挙げられているが、食餌、湿度、温度、光線などを含めた種々の環境も腫瘍発生に影響するものと考えられ、授乳異常もまた一つの発生因子に加えるべきと考える。すなわち授乳異常は体内ホルモンバランスの失調をおこすのみならず、乳腺の細胞自身にも影響を与えることは疑いない事実である。

VI. 総括および結語

乳腺腫瘍発生と性ホルモンの関係を近交系マウスを使用して実験を行なつた。種々の授乳異常がマウス乳腺の发育や退縮過程に与える影響およびかかる授乳異常を繰返した更年期マウスに Estrogen や Androgen を投与して乳腺腫瘍の形態発生におよぼす性ホルモンの影響などを検索して次の成績を得た。

1. マウス乳腺を乳嚢から末梢にいたるまで全体の構造が観察されうる伸展標本により、その生理的および病的変化を観察して人間の Mastopathy に類似した変化を認めた。かかる増殖性変化をおこす部位は、正常の妊娠、分娩、授乳および離乳に際してたえず増殖と退縮を繰返す細い乳管上皮である。

2. 妊娠回復 (Rapid breeding) および授乳異常 (Suckling disturbances) によつて乳腺退縮過程の遅延や Mastopathy 様変化および乳癌といった一連の病的変化は起りやすくなる傾向はあるが、これらの関係は漸進的なものでなく特に発癌には別の機構があるのではなからうか。退縮遅延像と Mastopathy 様変化との間には連続的な関係があるが、可逆的なものと考えられる。

3. 妊娠回復によつて乳腺腫瘍の発生率は高くなる

が、授乳形式による差はH系マウスでは認められなかつた。dd系では授乳中絶群に高率に Mastopathy 様変化の発生をみた。

4. 不妊群、寡産群および処女群の腫瘍発生率は低く3群の間に特別な差は認められなかつた。

5. 更年期マウスの乳腺は Estrogen の作用で細乳管に結節状増生や囊腫状拡大をみるが、作用を中止させると大部分は増生や拡大は止まり正常乳腺に復帰する。しかし授乳中絶群と不授乳群では Mastopathy 様変化や乳癌の多発する傾向がある。

6. Androgen によつて更年期マウス乳腺は萎縮像を示すものが多く、作用中止後も増殖像を認めたものはなかつた。

7. Estrogen および Androgen を at random に投与した更年期マウスにおいては授乳中絶群、不授乳群および正常授乳群の順で Mastopathy 様変化がかなり高率に発生した。

以上の実験結果から妊娠回復や授乳異常が癌低発生のこれら近交系マウスの乳腺腫瘍発生に関連性のあることは当然うかがわれるが、H系マウスでは授乳形式によつて腫瘍発生率にあまり差がない。このことは、妊娠にともなう Estrogen の絶対量の変化とか急激なホルモン変動とかいつたことよりその刺激の大小にかかわらず、体内ホルモンのアンバランスの影響が最も関係深いと考えられる。一方 dd 系マウスの成績からみれば、急激にホルモン変動を繰返した場合に乳腺腫瘍の発生率が高いことから、マウスの系統によつてホルモンに対する乳腺上皮細胞の感受性にも差異のあることがうかがわれる。

更年期マウスに対するホルモンの影響からみれば、処女および寡産マウスより妊娠回復とか授乳異常を繰返したマウスの方が、更年期前後におけるホルモン変動に対し乳腺が鋭敏に反応し腫瘍性的変化をおこし易いことがわかる。

稿を終るに臨み、終始御懇切な御教示を賜つた教室増田強三講師に深く感謝の意を捧げます。

主 要 文 献

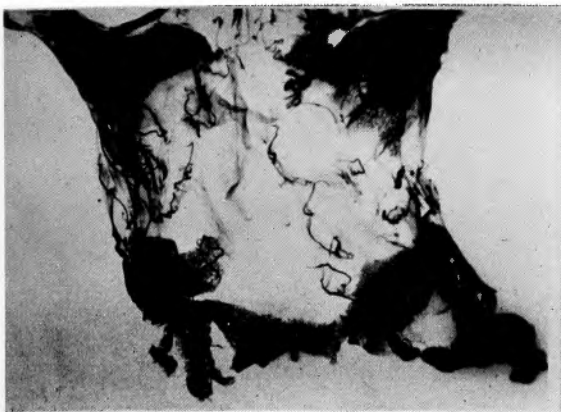
- 1) 赤松保之・蝶良義彦：乳癌好発系マウスの分離。癌，42，1354，1951。
- 2) Akamatsu, Y. et al: Histological study of spontaneous mammary tumors in mice of various strains. Gann, 44, 183, 1953.
- 3) Akamatsu, Y.: A histological study of spontaneous and transplanted mammary tumors occurring in a newly segregated

- high mammary cancer strain and other strain of inbred mice. *Gann*, **47**, 105, 1956.
- 4) Allen, E., et al: Estrous cycle of mice during growth of spontaneous mammary tumors and the effects of ovarian follicular and pituitary hormones. *Am. J. Cancer*, **25**, 291, 1935.
 - 5) 天晶武雄: 乳腺症に対する Progesteron 及び Androgen 療法. ホと臨, **4**, 522, 1956, 日外会誌, **56**, 1034, 1955.
 - 6) 安藤晴弘: 持続性 Estrogen Estrogen-Dépot について, ホと臨, **2**, 11, 1945.
 - 7) 青柳安誠・増田強三: マストパチー(乳腺症)の診断と治療. 実験治療, **264**, 1, 1954.
 - 8) 荒木淳: 濾胞ホルモン連続投与による内分泌臓器の変化について. 日新医学, **28**, 1663, 1939.
 - 9) Bagg, H.J.: Further studies on the relation of functional activity to mammary carcinoma in mice. *Am. J. Cancer*, **27**, 542, 1936.
 - 10) Bagg, H.J., et al: The value of a "functional test" in selecting material for a genetic study of mammary tumors in mice and rats. *Am. J. Cancer*, **30**, 539, 1937.
 - 11) Bagg, H.J., et al: The functional activity of the mammary gland of the rat in relation to mammary carcinoma. *Am. J. Cancer*, **35**, 175, 1939.
 - 12) Bittner, J.J.: Mammary tumors in mice in relation to nursing. *Am. J. Cancer*, **30**, 530, 1937.
 - 13) Bittner, J. J.: Some enigmas associated with the genesis of mammary cancer in mice. *Cancer Research*, **8**, 625, 1948.
 - 14) Bittner, J.J. et al: Effect of source of the mouse mammary tumor agent (MTA) upon neutralization of the agent with antisera. *Cancer Research*, **15**, 464, 1955.
 - 15) Bittner, J. J.: Experimental aspect of mammary cancer in mice. *Breast cancer (Lewison, E.F.) Baltimore*, **75**, 1955.
 - 16) Chamorro, A.: Le role des hormones steroïdes dans la croissance normale et pathologique de la glande mammaire. *Ciba foundation colloquia on endocrinology*, Blakiston, Philadelphia, **1**, 87, 1952.
 - 17) Cowie, A.T., et al: Some factors affecting the absorption rate of subcutaneously implanted hormone tablets. *J. Endocrinol.*, **4**, 375, 1946.
 - 18) Cowie, A.T. et al: The role of the adrenal cortex in mammary development and its relation to the mammogenic action of the anterior pituitary. *Endocrinology*, **40**, 274, 1947.
 - 19) Dalton, A.J.: Histogenesis of the mammary gland of the mouse. *A.A.A.S.*, **22**, 39, 1945.
 - 20) Denoix, P.F.: 乳癌と子宮癌の出現条件. 総合医学, **10**, 39, 1945.
 - 21) Dodds, E.C.: Relationship between estrogenic substances and cancer. *Am. J. Obst and Gynae.*, **30**, 301, 1935.
 - 22) Dyer, H.M.: Experimental treatment of mammary tumors in mice. *A.A.A.S.*, **22**, 171, 1945.
 - 23) Emmens, C.W., et al: (National institute for medical research): Effect of exogenous estrogens on the male mammae. *Vitamin and Hormones*, Academic Press Inc., New York, 1947.
 - 24) Emmens, C. W.: Further studies on the sterilization of female albino mice with oestrogen. *J. Endocrinol.*, **9**, 204, 1953.
 - 25) Fekete, E., et al: The influence of complete blockage of the nipples on the incidence and lactation of spontaneous mammary tumors in mice. *Am. J. Cancer*, **27**, 513, 1936.
 - 26) Fekete, E.: Observations on three functional test in a high tumor and low tumor strain of mice. *Am. J. Cancer*, **38**, 234, 1940.
 - 27) Ferguson, D.J.: Endocrine control of mammary glands in C₃H mice. *Surg.*, **39**, 30, 1956.
 - 28) Flux, D.S.: Growth of the mammary duct system in intact and ovariectomized mice of the CH1 mice. *J. Endocrinol*, **11**, 223, 1945.
 - 29) Flux, D.S.: Mammary growth in female CH1, mice. *Proceedings of the society for endocrinology 36 ordinary meeting*, London, **17**, Dec., 1952.
 - 30) Folley, S.J.: Some effects of steroids on the mammary gland. *Ciba foundation colloquia on endocrinology*, Blakiston, Philadelphia, **1**, 66, 1952.
 - 31) 藤森正雄: ホルモンと乳癌, 協同医書出版社, 東京, 1953.
 - 32) 藤森正雄: 乳癌に於ける最近の問題, 医学書院, 東京, 1953.
 - 33) 藤森正雄: 乳癌とホルモン. 癌の臨床, **1**, 222, 1955.
 - 34) 藤森正雄: 人乳癌の発生と成長に関する研究. 臨床外科, **12**, 863, 1957.

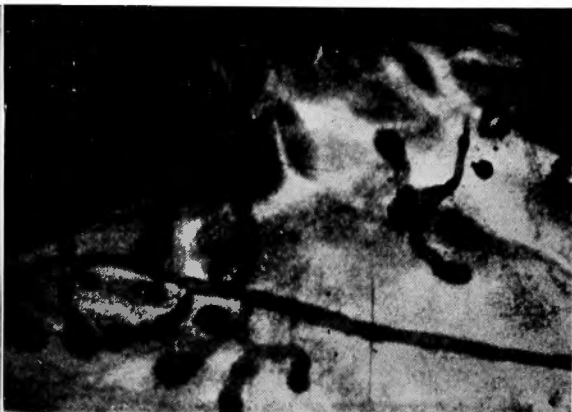
- 35) 藤森正雄ほか：一座談一癌とホルモン。癌の臨床, **6**, 459, 1958.
- 36) Fujisue, Y.: A histological study on mastopathy (1), Mie Medical Journal. **61**, 93, 1956.
- 37) 藤末雄：乳腺症の病理組織学的研究 (II, III, IV). 大阪市大医学誌, **5**, 587, 1956. 大阪市大医学誌, **5**, 593, 1956. 大阪市大医学誌, **6**, 58, 1957.
- 38) Gardner, W.U., et al: The normal development of the mammary glands of virgin female mice of ten strains varying in susceptibility to spontaneous neoplasms. Am. J. Cancer, **25**, 282, 1935.
- 39) Gardner, W. U., et al: The mammary glands of mature female mice of strains varying in susceptibility to spontaneous tumor development. Am. J. Cancer, **37**, 510, 1939.
- 40) Gardner, W.U.: Persistence and growth of spontaneous mammary tumors and hyperplastic nodules in hypophysectomized mice. Cancer Research, **2**, 476, 1942.
- 41) Geschickter, C.F.: Disease of the breast 2nd Ed., Philadelphia, Lippincott, 1945.
- 42) Gomez, E.T., et al: The effect of andol on the growth of the mammary gland. Am. J. Cancer, **37**, 108, 1939.
- 43) Hamperl, H.: Ueber die Myoepithelien (Myoepithelialen Elemente) der Brustdrüse. Virchow Arch f. Path. Anat., **305**, 171, 1956.
- 44) Heiman, J.: The influence of hormones on breast hyperplasia and tumor growth in white rat. Am. J. Cancer, **27**, 450, 1936.
- 45) Heiman, J.: The effect of progesterone and testosterone propionate on the incidence of mammary cancer in mice. Cancer research, **5**, 426, 1945.
- 46) Heston, W.E.: Genetics of mammary tumors in mice. A.A.A.S., **22**, 55, 1945.
- 47) Herz, R.: Relationship between hormone induced tissue growth and neoplasma. Cancer research, **11**, 393, 1951.
- 48) 平田勇吉：乳腺の發育及び退縮殊に乳汁分泌の生理に就て。北海道医学誌, **6**, 513, 1928.
- 49) 平山雄：乳癌の疫学。癌の臨床, **1**, 336, 1955.
- 50) Huggins, C.: Lactation induced by luteotrophin in women with mammary cancer. Growth of the breast of the human male following estrogenic treatment. Cancer research, **14**, 303, 1954.
- 51) Huseby, R. A., et al: A comparative morphological study of the mammary glands with reference to the known factors influence to the development of mammary carcinoma in mice. Cancer research, **6**, 240, 1946.
- 52) 池田嘉平監修：日本動物解剖図説, 日本出版社, 東京, 1941.
- 53) Iseda, Y.: Endocrinological studies on neoplastic disease of the breast in the light of the excretion of urinary 17-ketosteroids. Arch. Jap. Chir., **25**, 443, 1956.
- 54) 石山俊次：乳癌, ホと臨, **1**, 540, 1953.
- 55) 石山俊次：乳癌, 乳腺症とホルモン。医学のあゆみ, 別集V. 79, 1955.
- 56) 井碩進：乳癌, 乳腺症のフォスファターゼに関する組織化学的研究。日外会誌, **58**, 188, 1957. 日外会誌, **58**, 294, 1957.
- 57) 伊藤弘完ほか：廿日鼠の自然発生乳癌の実験的研究。癌, **43**, 285, 1952.
- 58) 岩本己美：合成雌性発情物質の白鼠乳腺に及ぼす影響。日婦会誌, **39**, 16, 1944.
- 59) Junkmann, K.: 効力の持続するアンドロゲン。日独臨床, **5**, 1954.
- 60) Junkmann, K.: 性周期に関する考察。ホと臨, **4**, 101, 1956.
- 61) 川崎悦子：乳癌の発生母地に就いて, 特に乳腺に於ける前癌状態としての乳腺症に就いて。十全医学誌, **57**, 428, 1954.
- 62) 梶谷環ほか：乳癌のホルモン療法。ホと臨, **2**, 58, 1954.
- 63) 木村英夫：卵巣ホルモンの作用に基く乳腺の生理的及び病理学的変化に関する研究。名古屋医学会誌, **51**, 73, 1940.
- 64) 喜多義之：乳癌と性ホルモンに関する研究。日外会誌, **54**, 323, 1953.
- 65) 小林隆：妊娠時における尿中エストロゲン。ホと臨, **5**, 15, 1957.
- 66) 小暮照三：乳癌の自然発生に関する実験的研究。癌, **36**, 417, 1942.
- 67) Konjetzny, G.: Mastopathie und Milchdrüsenkrebs. Stuttgart, 1954.
- 68) Koshi, T.: Experimental studies on the histogenesis of mammary tumors and sexual hormones. Arch. Jap. Chir., **27**, 323, 1958.
- 69) 小山良修：動物実験の手ほどき。南山堂, 東京, 1949.
- 70) 小山良修：動物の飼育管理について, 内外の現況。ホと臨, **4**, 659, 1953.
- 71) 黒木孝：乳腺細胞の微細構造に就て。日本医学雑誌, **7**, 271, 1944.
- 72) 久留勝：前癌状態に就て。日外会誌, **53**, 537, 1952.
- 73) Lacassagne, A.: Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. Am. J.

- Cancer, 27, 217, 1936.
- 74) Lacassagne, A.: Relationship of hormones and mammary adenocarcinoma in the mouse. Am. J. Cancer, 37, 414, 1939.
- 75) Lathrop, A.E.C., et al: Further investigations on the origin of tumors in mice. J. Cancer research, 1, 1, 1916.
- 76) Lipschutz, A.: 落合京一郎・藤森正雄共訳: ステロイドホルモンと腫瘍. 医歯薬出版, 東京, 1953.
- 77) Little, C.C., et al: The results of a "functional test" in a strain of mice (57 black) with a low breast tumor incidence. Am. J. Cancer, 38, 224, 1940.
- 78) Loeb, L., et al: Sex hormones and their relation to tumors. Am. J. Cancer, 30, 47, 1937.
- 79) 増田強三ほか: マストパチーと性ホルモン. 診療, 6, 891, 1953.
- 80) 増田強三ほか: 乳腺腫瘍の内分泌学的研究. 臨床外科, 10, 1, 1955.
- 81) 増田強三: 乳腺腫瘍とホルモン. 診療, 8, 34, 1955.
- 82) 増田強三: Mastopathie 内分泌のつどい, 第8集, 346, 1956.
- 83) 増田強三: 乳腺腫瘍の形態発生と内分泌. 臨床外科, 12, 885, 1957.
- 84) 増田強三: 乳癌, マストパチー (乳腺症) の形態発生. 外科研究の進歩, 7集, 31, 1958.
- 85) 増田強三: 腫瘍の成立と内分泌. 最新医学, 13, 2147, 1958.
- 86) 松田勝一: 医学実験用動物学, 日本医書出版, 東京, 1949.
- 87) 麿受小太郎: 乳汁分泌作用機転に関する実験的研究. 産婦人科紀要, 22, 1365, 1939.
- 88) 皆瀬明: ドイツマウス自然発生乳癌6例. 癌, 43, 263, 1952.
- 89) 宮地徹: 乳癌の病理 (慢性囊腫性乳腺症との関係について). 診療, 8, 43, 1955.
- 90) Minami, S.: Studies on the changes of the levels of estrogen and progesterin during lactation period in the mouse. Science Bullentin Faculty Agriculture Kyushu Univ., 15, 129, 1955.
- 91) Mixner, J. P., et al: Role of estrogen in the stimulation of mammary lobule alveolar growth by progesterone and by the mammogenic lobule alveolar growth factor of the anterior pituitary. Endocrinol, 30, 591, 1942.
- 92) Moskowitz, L.: Über den Monatlichen Zyklus der Brustdrüse. Arch. Klin. Chir., 142, 374, 1926.
- 93) 森茂樹: 新撰内分泌学, 上巻, 南山堂, 東京, 1955.
- 94) 森茂樹: ステロイドホルモン代謝障害とその病理. 第14回日本医学会総会特別講演, 1955.
- 95) 森茂樹: ステロイドホルモンと腫瘍. ホと臨, 4, 303, 1956.
- 96) 森茂樹: 「癌とホルモン」研究のために, 癌の臨床, 2, 401, 1956.
- 97) 森上修造: 癌の遺伝. 医学の進歩, 第1輯, 493, 1943.
- 98) 森田衛ほか: 実験動物としてのマウスラットの繁殖及び飼育管理について(1, 2). ホと臨, 6, 216および379, 1958.
- 99) Murray, W. S. et al: Chromosomal and extrachromosomal influence in relation to the incidence of mammary tumors in mice. Am. J. Cancer, 37, 536, 1939.
- 100) 永田登喜雄: Parabiose 白鼠の相互Hormon移行に関する研究. 日内泌誌, 34, 62, 1958.
- 101) 中原和郎・吉田富三監修: 癌研究の進歩, 医学書院, 東京, 1956.
- 102) 中原和郎: 癌 Virus に関する随想. 総合医学, 9, 7, 1952.
- 103) 西垣義郎: 正常乳腺の組織学的研究特にゴルジー氏装置について, 日産婦会誌, 4, 241, 1952.
- 104) 西島義一ほか: 男性ホルモンの女性体に対する作用, 主として動物実験を中心として. ホと臨, 4, 193, 1956.
- 105) Nishiya, K.: Endocrinological studies on neoplastic disease of the breast in the light of the excretion of urinary estrogens. Arch. Jap. Chir., 26, 249, 1957.
- 106) 西塚泰章: 腫瘍とホルモン—Steroid 産生腫瘍と実験生成とその病理. ホと臨, 7, 161, 1959.
- 107) 落合京一郎: 発癌と性ホルモン特に発情ホルモン. 総合臨床, 3, 697, 1954.
- 108) 医学雑誌, 42, 134, 1951.
- 109) 太田邦夫: 発癌の内部条件. 日本臨床, 13, 1039, 1955.
- 110) 太田邦夫ほか: 癌の発生とホルモン, 癌のホルモン療法(座談会). 癌の臨床, 2, 349, 1956.
- 111) 太田邦夫・藤森正雄編集: 癌治療の進歩—乳腺—医学病院, 東京, 197.
- 112) 斎藤幹: Estrogen 長期投与 (ベレット埋没による) 時に於ける Ratte 内分泌臓器の変化について. 日産婦会誌, 6, 135, 1954.
- 113) 沢田彰: 乳腺腫瘍の内分泌学的研究. 日外会誌, 56, 1223, 1955.
- 114) 瀬木三雄: 癌の地理病理学上の問題. 癌の臨床, 1, 17, 1954.
- 115) 瀬木三雄ほか: 日本の癌死亡統計. 癌の臨床,

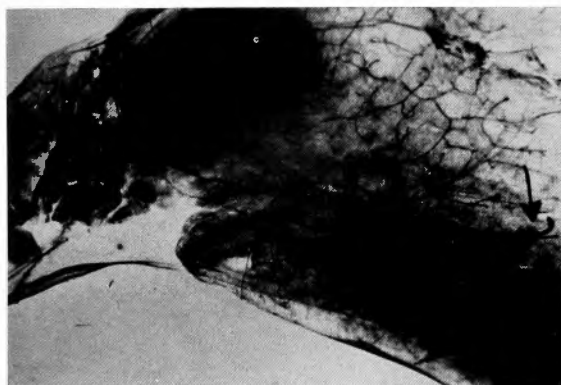
- 1, 213, 1955.
- 114) Selye, H.: Textbook of endocrinology. Acta Endocrinol Inc. Canada, 1949.
- 115) Smith, T. C.: The effect of estrogen and progesterone on mammary gland growth in the rat. *Endocrinology*, **57**, 33, 1955.
- 116) 副島謙: マストパチーに就て. *日外宝函*, **20**, 737, 1943.
- 117) Suntzeff, V., et al.: The incidence of mammary gland carcinoma and cancer age in mice injected with estrogen and in non-injected mice of different strains. *Cancer research*, **1**, 446, 1941.
- 118) 田島嘉雄: 実験動物における疾病その他これに関連する諸問題. *ホと臨*, **4**, 1, 1956.
- 119) 竹脇潔: 性とホルモン, 日本評論社, 東京, 1949.
- 120) 竹脇潔: 生殖腺刺激ホルモン, 内分泌叢書, **13**, 1954.
- 121) Takuma, K.: Histological studies on the relation of the adrenal glands and ovaries to the neoplastic disease of the breast. *Arch. Jap. Chir.*, **27**, 650, 1957.
- 122) Taylor, H. C.: The evidence for an endocrine factor in the etiology of mammary tumors. *Am. J. Cancer*, **27**, 525, 1936.
- 123) Taylor, H. C.: The endocrine aspects of chronic cystic mastitis. *Surg. Gynec. d. Obst.*, **74**, 326, 1942.
- 124) 徳山英太郎: 乳腺腫瘍組織中の性ホルモンの変化について. *癌の臨床*, **1**, 367, 1955.
- 125) 蝶良義彦: 癌とビールス, ビットナービールスの本態と乳癌の発生. *最新医学*, **5**, 1052, 1950.
- 126) 辻井寧繁ほか: エストラジオール・ワレリアナートの生理作用特にその持続作用に就て. *日独医報*, **1**, 153, 1956.
- 127) 辻井寧繁: α -(p-Methoxyphenyl)- β , β -diphenylacrilonitrile (合成Estrogen) 投与マウスの腫瘍生成実験. *日内分泌誌*, **33**, 53, 1957.
- 128) 山本つや子: 乳癌に於ける2, 3の統計的観察. *癌*, **38**, 208, 1944.
- 129) 安田竜夫: ホルモンと腫瘍発生. *綜合臨床*, **3**, 692, 1954.
- 130) 安井修平: 更年期障害と性ホルモン療法. *ホと臨*, **5**, 83, 1957.
- 131) 吉田富三: 癌の発生, 日本医書出版, 東京, 1944.



第1図 成熟雌性マウス全乳腺 (実物大)



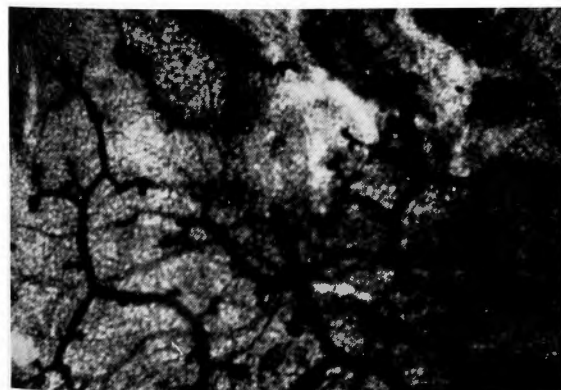
第2図 生後1ヵ月雌性マウス乳腺 (第1鼠蹊部)



第3図 生後3ヵ月マウス乳腺 (↑印は乳嘴直下)



第4図 生後6ヵ月マウス乳腺



第5図 第4図中中等度拡大 (芽状突起著明)



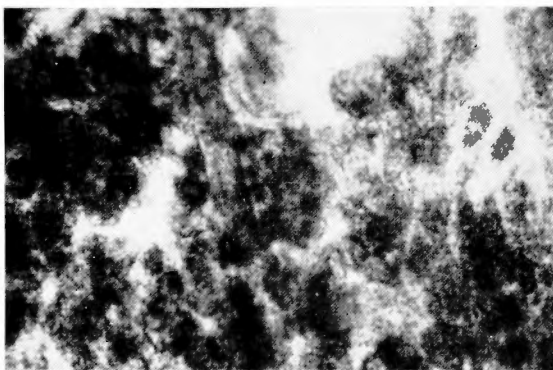
第6図 生後1ヵ年マウス乳腺 (乳管はやゝ萎縮している)



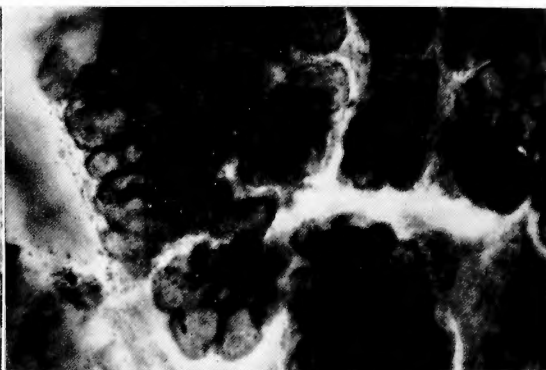
第7図 妊娠初期



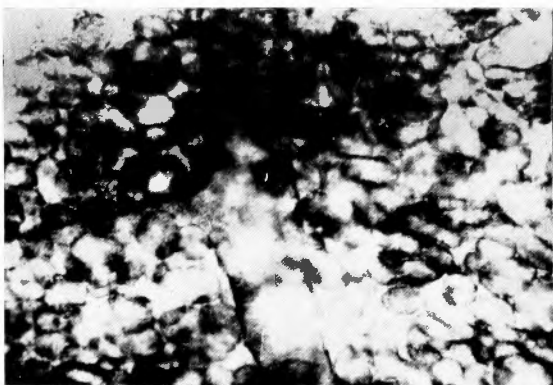
第8図 妊娠中期



第9図 妊娠中期



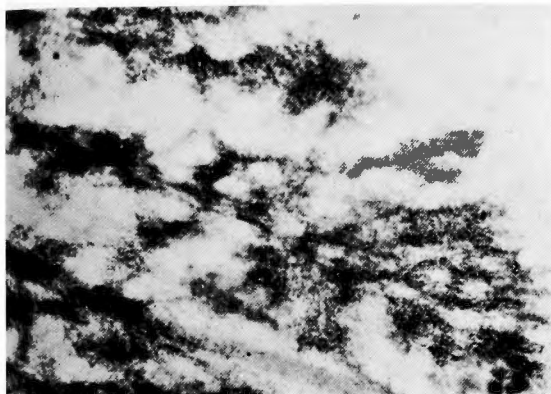
第10図 妊娠末期



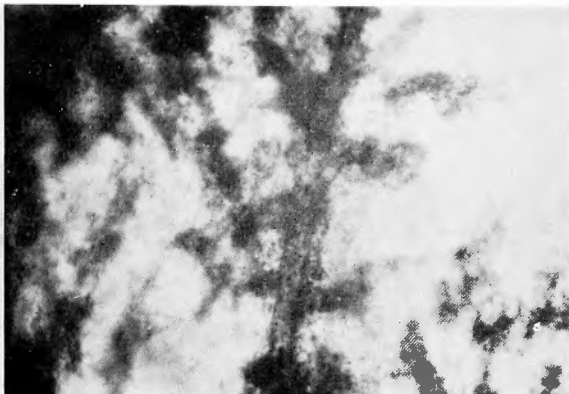
第11図 授乳時



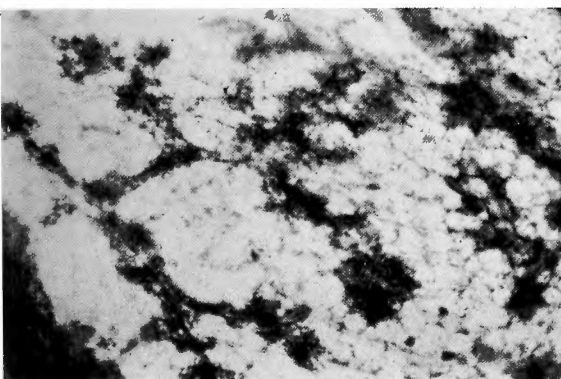
第12図 離乳直後 (正常授乳後)



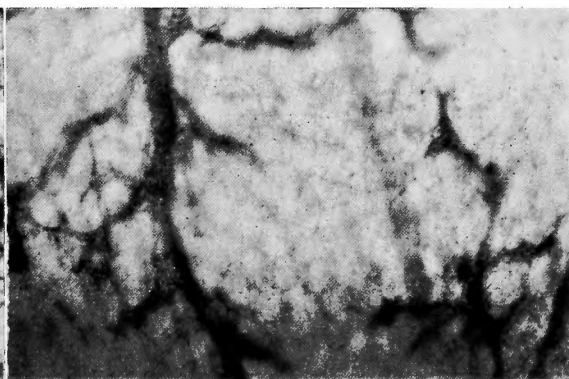
第13図 離乳後5ヵ日 (正常授乳後離乳)



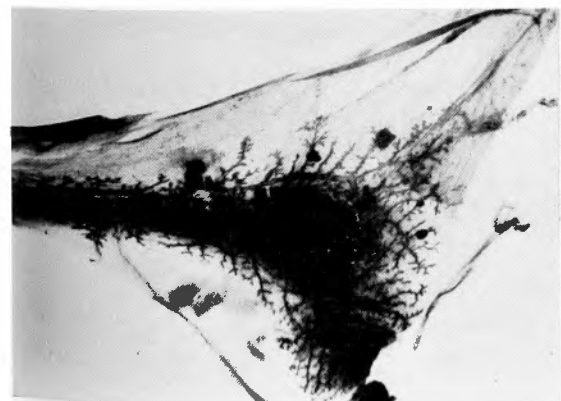
第14図 離乳後5ヵ日 (分娩後不授乳) 第13図にくらべ退縮はおこなわれている。



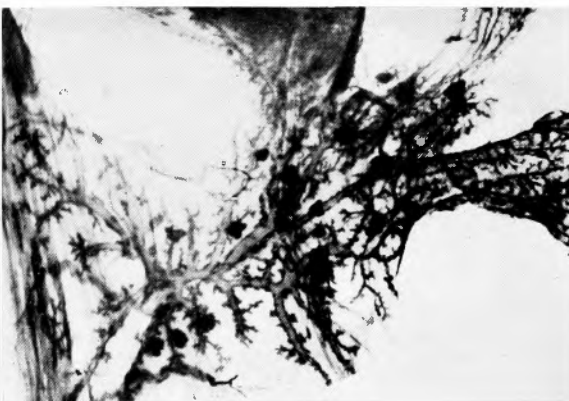
第15図 離乳後2週間 Acinus が減少結合組織が増加している。



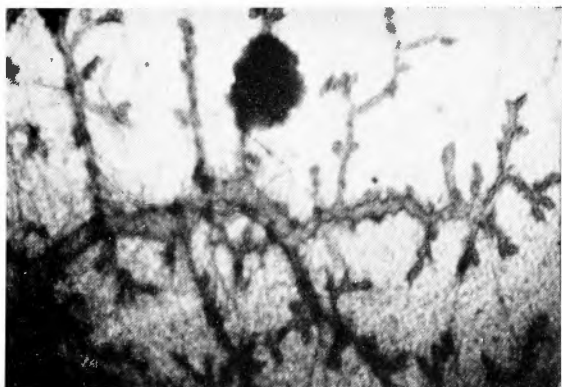
第16図 離乳後1ヵ月 退縮完了, 結合組織にかわり再び間質は脂肪組織になる。



第18図 小乳管よりの結節状増生



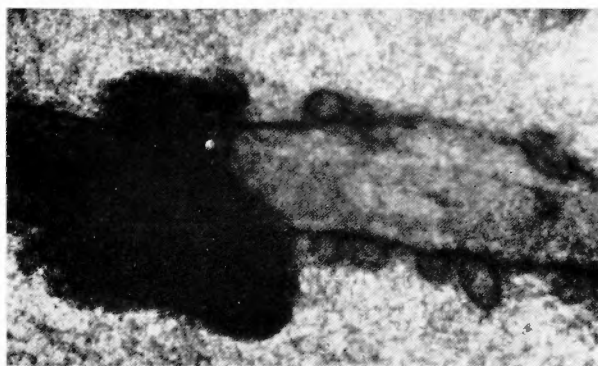
第19図 や、拡大した小乳管と、小乳管小葉乳管の結節状増生



第20図 第19図拡大



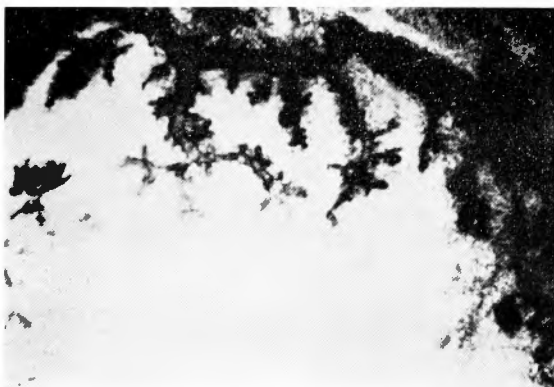
第21図 小乳管を中心とした変化（小乳管の拡大，結節状増生）



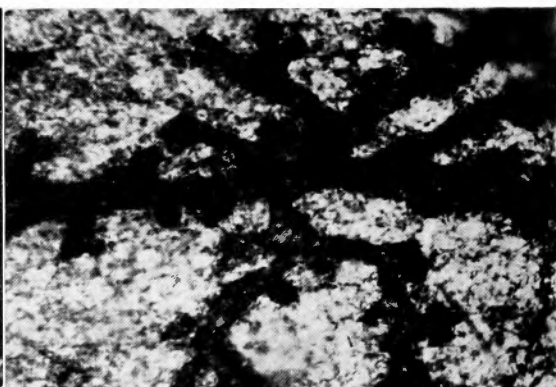
第22図 中乳管管壁よりの増生



第23図 中乳管を中心とした変化（中乳管の拡大，結節状増生）



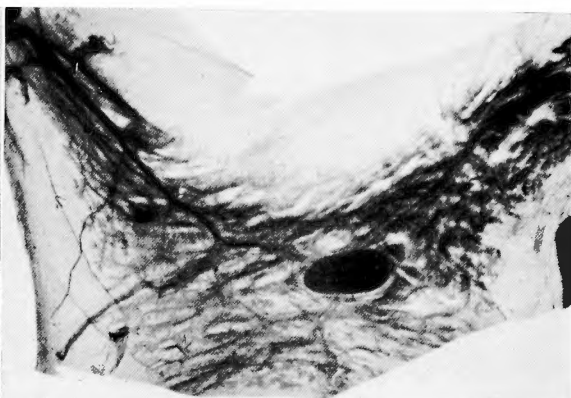
第24図 中乳管を中心に乳管拡張，結締組織増殖の反面，萎縮像を示す部分もある。



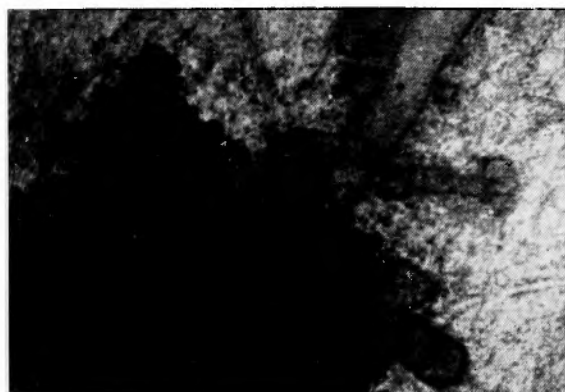
第25図 小乳管を中心にした変化に結締組織の増殖を示す。



第26図 嚢腫状腺胞形成，線維組織の増殖も特長的である。



第27図 結締組織の増殖のみの様に見えるが，細小乳管の増殖が瀰漫性に認められる。



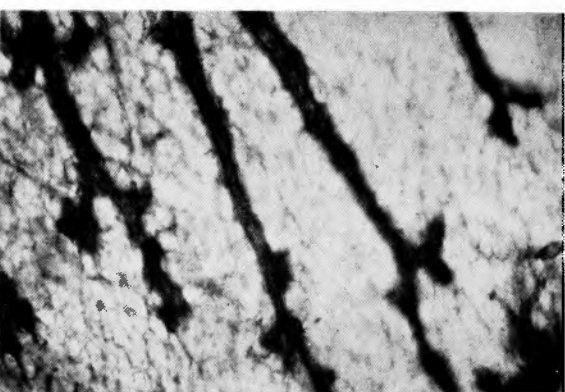
第28図 第27図の1部の拡大小乳管の結節状増生を認める。



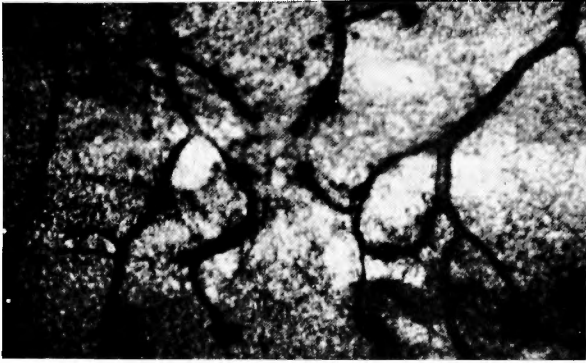
第33図 Estrogen 投与 (0.25mg × 4 回) 妊娠初期に似た芽状突起



第34図 Estrogen 投与 (0.25mg × 8) 中乳管，小乳管を中心に乳管拡大，結節状増生など多彩な組織像。



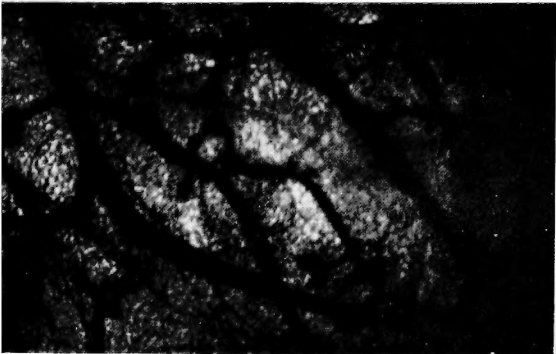
第35図 Androgen 投与 (1.0mg × 4) 末梢乳管の萎縮像



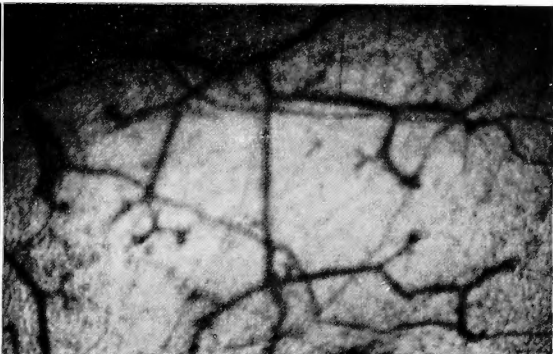
第36図 Androgen 投与 (1.0mg × 8) 殆んど変化を認めない。



第37図 Estrogen, Androgen 投与小葉乳管, 細乳管の増殖,



第38図 Estrogen, Androgen 投与



第39図 Estrogen, Androgen 投与